

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | 藤 田 英 行 |
| 授与した学位 | 博 士 |
| 専攻分野の名称 | 医 学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 3512 号 |
| 学位授与の日付 | 平成19年12月31日 |
| 学位授与の要件 | 医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題目 | Decreased expression of hMLH1 correlates with reduced 5-fluorouracil-mediated apoptosis in colon cancer cells (大腸癌細胞におけるhMLH1発現の減少は5-fluorouracilにより誘導されるアポトーシスを減弱する) |
| 論文審査委員 | 教授 許 南浩 教授 田中 紀章 准教授 木浦 勝行 |

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Microsatellite instability (以下 MSI)陽性大腸癌は、その予後が比較的良好にも関わらず、MSI 陰性大腸癌と比較して 5-FU による化学療法では予後改善を期待しにくいとの臨床結果がある。また、散发性 MSI 陽性大腸癌のほとんどは hMLH1 のプロモーター領域のメチル化によるものと報告されており、本研究では hMLH1 発現と 5-FU 感受性の関係を調べるため、元来、hMLH1 発現のある SW480 を siRNA でノックアウトした細胞株と元来、hMLH1 発現のない HCT116 において Doxycycline で hMLH1 の発現を制御できる細胞株をそれぞれ構築した。Clonogenic survival assay において両細胞株とも hMLH1 発現の減少に伴い、5-FU の感受性は低下した。さらに、DAPI 染色法および Annexin-V assay を用いた Apoptosis の評価では hMLH1 発現の減少に伴い、5-FU による Apoptosis が 34～45%減少した。また、hMLH1 発現の減少に伴い、Tritium ラベルした 5-FU の取り込みは約 2 倍に増加した。以上より大腸癌細胞株における hMLH1 発現の減少は 5-FU による Apoptosis 誘導を減弱し、その機序として、hMLH1 の欠乏により DNA へ取り込まれた 5-FU 代謝産物の認識が減弱したための結果である可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Microsatellite instability 陽性の大腸がんは、5FU による化学療法では予後改善を期待しにくいとの報告がある。藤田英行君はこの現象を解明するため、Mismatch repair を担う hMLH1 活性と 5FU 感受性との関係を検討した。hMLH1 陽性の SW480 細胞では siRNA 発現による遺伝子の発現抑制、hMLH1 陰性の HCT116 細胞では hMLH1 誘導可能な状態での発現を行い、5FU に対する感受性を比較した。その結果、両細胞株とも hMLH1 発現の現象に伴って 5FU によるアポトーシス誘導感受性が低下した。その際、DNA に取り込まれる 5FU は増加した。以上の結果から藤田君は、大腸がんにおいては hMLH1 活性の低下が 5FU に対する感受性低下の直接的な原因であると結論した。予備審査委員会は、本研究が臨床で広範囲使われている 5FU の作用に関して明確な知見を得たものであり、今後更に機構的な研究を進める基盤として大きな意義があると判断した。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。